

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gabapentin Sandoz 300 mg kapseli, kova
Gabapentin Sandoz 400 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Gabapentin Sandoz 300 mg:
Yksi kova kapseli sisältää 300 mg gabapentiiniä.
Gabapentin Sandoz 400 mg:
Yksi kova kapseli sisältää 400 mg gabapentiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

300 mg kapseli, kova:
kova liivatekapseli (koko 1), jossa keltainen, läpinäkymätön ala- ja yläosa.
400 mg kapseli, kova:
kova liivatekapseli (koko 0), jossa ruskea, läpinäkymätön ala- ja yläosa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epilepsia

Gabapentiini on tarkoitettu lisälääkkeeksi aikuisilla ja vähintään 6-vuotiailla lapsilla esiintyviin paikallisalkuisiin (pariaalisiiin) epilepsia-kohtauksiin, jotka ovat tai eivät ole toissijaisesti yleistyviä (ks. 5.1).

Gabapentiini on tarkoitettu monoterapiaan aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla esiintyviin paikallisalkuisiin (pariaalisiiin) epilepsia-kohtauksiin, jotka ovat tai eivät ole toissijaisesti yleistyviä.

Perifeerisen neuropaattisen kivun hoito

Gabapentiini on tarkoitettu aikuisilla esiintyvän perifeerisen neuropaattisen kivun, kuten kivuliaan diabeettisen neuropatian ja postherpeettisen neuralgian, hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Taulukossa 1 on kuvattu kaikkia käyttöaiheita koskeva annoksen suurentamisohje, jota suositellaan aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille. Annostusohjeet alle 12-vuotiaille lapsille on annettu erillisen alaotsikon alla jäljempänä tässä kohdassa.

Taulukko 1		
ANNOSTUSKAAVIO – ANNOKSEN SUURENTAMINEN HOIDON ALUSSA		
Päivä 1	Päivä 2	Päivä 3

300 mg kerran vuorokaudessa	300 mg kahdesti vuorokaudessa	300 mg kolmesti vuorokaudessa
--------------------------------	----------------------------------	----------------------------------

Gabapentiinihoidon lopettaminen

Jos gabapentiinihoito on lopetettava, se on tämänhetkisen hoitokäytännön mukaan suositeltavaa tehdä asteittain vähintään yhden viikon aikana käyttöaiheesta riippumatta.

Epilepsia

Epilepsia vaatii tyypillisesti pitkäaikaishoitoa. Hoitava lääkäri määrittää annostuksen potilaan yksilöllisen sietokyvyn ja tehon perusteella.

Aikuiset ja nuoret:

Kliinisissä tutkimuksissa tehokas vuorokausiannos oli 900–3600 mg. Hoito voidaan aloittaa suurentamalla annosta taulukossa 1 esitetyllä tavalla tai antamalla ensimmäisenä päivänä 300 mg x 3/vrk. Tämän jälkeen annosta voidaan suurentaa potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan 300 mg/vrk:n kerta-annoksin 2–3 päivän välein, kunnes saavutetaan enimmäisannos, 3600 mg/vrk. Yksittäistapauksissa gabapentiiniannostuksen suurentaminen on ehkä tehtävä tätä hitaammin. Vuorokausiannoksen 1800 mg saavuttaminen vie vähintään yhden viikon, vuorokausiannoksen 2400 mg yhteensä 2 viikkoa ja vuorokausiannoksen 3600 mg yhteensä 3 viikkoa. Avoimissa kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa jopa 4800 mg:n vuorokausiannokset ovat olleet hyvin siedettyjä. Kokonaisvuorokausiannos on jaettava kolmeen kerta-annokseen, joiden antoväli saa olla enintään 12 tuntia kohtauskontrollin säilyttämiseksi.

Vähintään 6-vuotiaat lapset:

Aloitusannos on 10–15 mg/kg/vrk, ja tehokas annos saavutetaan suurentamalla annosta noin kolmen päivän ajan. Tehokas gabapentiiniannos vähintään 6-vuotiaille lapsille on 25–35 mg/kg/vrk. Kliinisessä pitkäaikaistutkimuksessa jopa annos 50 mg/kg/vrk on ollut hyvin siedetty. Kokonaisvuorokausiannos on jaettava kolmeen kerta-annokseen, joiden antoväli saa olla enintään 12 tuntia.

Plasman gabapentiinipitoisuuksia ei tarvitse seurata gabapentiinihoidon optimoimiseksi. Gabapentiiniä voidaan käyttää myös yhdessä muiden epilepsialääkevalmisteiden kanssa ilman aiheutta epäillä että gabapentiinipitoisuus plasmassa tai muiden epilepsialääkevalmisteiden pitoisuudet seerumissa muuttuvat.

Perifeerinen neuropaattinen kipu

Aikuiset

Hoito voidaan aloittaa suurentamalla annosta taulukossa 1 esitetyllä tavalla. Vaihtoehtoisesti aloitusannoksena voidaan antaa 900 mg/vrk jaettuna kolmeen samansuuruisen annokseen. Tämän jälkeen annosta voidaan suurentaa potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn perusteella 300 mg/vrk:n kerta-annoksin 2–3 päivän välein, kunnes saavutetaan enimmäisannos, 3600 mg/vrk. Yksittäistapauksissa gabapentiiniannostuksen suurentaminen on ehkä tehtävä tätä hitaammin. Vuorokausiannoksen 1800 mg saavuttaminen vie vähintään yhden viikon, vuorokausiannoksen 2400 mg yhteensä 2 viikkoa ja vuorokausiannoksen 3600 mg yhteensä 3 viikkoa.

Gabapentiinihoidon tehoa ja turvallisuutta perifeerisessä neuropaattisessa kivussa, kuten kivuliaassa diabeettisessa neuropatiassa ja postherpeettisessä neuralgiassa, on selvitetty kliinisissä tutkimuksissa vain enintään 5 kuukauden hoidossa. Jos potilas tarvitsee hoitoa perifeeriseen neuropaattiseen kipuun yli 5 kk ajan, hoitavan lääkärin tulee arvioida potilaan kliininen tila ja määrittää hoidon jatkamisen tarve.

Kaikkia käyttöaiheita koskeva ohje

Jos potilaan yleinen terveydentila on heikko (esim. alhainen ruumiinpaino, elinsiirron jälkeinen tila tms.), annosta tulee suurentaa tavallista hitaammin joko käyttämällä pienempää lääkevahvuutta tai pidentämällä annoksen suurentamisväliä.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Iäkkään potilaan annosta on ehkä muutettava, koska munuaistoiminta heikkenee iän myötä (ks. taulukko 2). Iäkkäillä potilailla voi esiintyä nuorempia useammin uneliaisuutta, ääreisturvotusta ja voimattomuutta.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Annostuksen muuttamista suositellaan potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt taulukossa 2 esitetyllä tavalla ja/tai jotka saavat hemodialyysihoitoa. Munuaisten vajaatoimintapotilaille voidaan käyttää 100 mg:n gabapentiinikapseleita annostussuosituksen noudattamiseksi

Taulukko 2 GABAPENTIINIANNOSTUS AIKUISILLE MUNUAISTOIMINNAN PERUSTEELLA	
Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Kokonaisvuorokausiannos ^a (mg/vrk)
≥ 80	900–3600
50–79	600–1800
30–49	300–900
15–29	150 ^b –600
< 15 ^c	150 ^b –300

^a Kokonaisvuorokausiannos annetaan jaettuna kolmeen annokseen. Pienempää annostusta on käytettävä potilaalle, jonka munuaistoiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma < 79 ml/min).

^b Annettava 300 mg:n annoksena joka toinen päivä.

^c Potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min: vuorokausiannosta on pienennettävä suhteessa kreatiniinipuhdistumaan (esim. jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on 7,5 ml/min, annetaan puolet vuorokausiannoksesta, joka annettaisiin potilaalle, jonka kreatiniinipuhdistuma on 15 ml/min).

Hemodialyysipotilaat

Hemodialyysihoitoa saavalle anuriapotilaalle, joka ei ole aiemmin saanut gabapentiiniä, suositellaan kyllästysannosta 300–400 mg ja sitten 200–300 mg gabapentiiniä jokaisen 4 tunnin hemodialyysin jälkeen. Päivinä, joina dialyysihoitoa ei anneta, potilaalle ei tule antaa gabapentiiniä.

Hemodialyysihoitoa saavan munuaisten vajaatoimintapotilaan gabapentiinihoidossa ylläpitoannoksen tulee perustua taulukon 2 annostussuosituksiin. Ylläpitoannoksen lisäksi suositellaan 200–300 mg:n lisäannosta jokaisen 4 tunnin hemodialyysihoidon jälkeen.

Antotapa

Suun kautta.

Gabapentiiniä voi ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Gabapentin Sandoz -kapselit on nieltävä kokonaisuudessaan riittävän nesteen (esim. vesilasillisen) kera.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Iho- ja systeemioireinen lääkeainereaktio (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)

Epilepsialääkkeitä, myös gabapentiiniä, käyttävillä potilailla on raportoitu vakavia, hengenvaarallisia, systeemisiä yliherkkyyksireaktioita, kuten iho- ja systeemioireisia lääkeainereaktioita (DRESS) (ks. kohta 4.8).

On tärkeää huomioida, että potilaalla saattaa esiintyä yliherkkyyden varhaisia oireita, kuten kuumetta tai lymfadenopatiaa, vaikka ihottumaa ei olisikaan havaittavissa. Jos tällaisia oireita ja löydöksiä esiintyy, potilas on heti tutkittava. Gabapentiinihoito on lopetettava, jos oireille tai löydöksille ei voida todeta muuta syytä.

Anafylaksia

Gabapentiini voi aiheuttaa anafylaksiaa. Raportoitujen tapausten oireita ja löydöksiä ovat olleet mm. hengitysvaikeudet, huulten, kurkun ja kielen turpoaminen ja välitöntä hoitoa edellyttävä hypotensio. Potilaita on kehoitettava keskeyttämään gabapentiinin käyttö ja hakeutumaan heti lääkärin hoitoon, jos heillä on anafylaksian oireita tai löydöksiä.

Itsetuhoiset ajatukset ja itsetuhoisen käyttäytyminen

Potilailla, joita on hoidettu epilepsialääkkeillä eri käyttöaiheissa, on ilmoitettu itsetuhoisia ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä. Meta-analyysi koskien epilepsialääkkeiden lumekontrolloituja ja satunnaistettuja tutkimuksia osoitti myös pientä riskin suurentumista itsetuhoisten ajatusten ja itsetuhoisen käyttäytymisen osalta. Tämän riskin mekanismeja ei tunneta, eivätkä saatavilla olevat tiedot poissulje mahdollisuutta, että gabapentiini suurentaisi riskiä.

Siksi potilaita olisi seurattava itsetuhoisten ajatusten tai itsetuhoisen käyttäytymisen merkkien varalta ja harkittava asianmukaista hoitoa. Potilaita (ja heidän läheisiään) on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos merkkejä itsetuhoisista ajatuksista tai itsetuhoisesta käyttäytymisestä ilmenee.

Akuutti haimatulehdus

Jos potilaalle kehittyy gabapentiinihoidon aikana akuutti haimatulehdus, on harkittava gabapentiinihoidon lopettamista (ks. kohta 4.8).

Epileptiset kohtaukset

Vaikka gabapentiinihoidon lopettamisen aiheuttamista rebound-kohtauksista ei ole näyttöä, epilepsiaa sairastavan potilaan antikongvulsivisen lääkityksen äkillinen lopettaminen voi johtaa status epilepticuksen kehittymiseen (ks. 4.2).

Kuten muitakin epilepsialääkkeitä käytettäessä, joillakin gabapentiiniä saavilla potilailla voi ilmetä kohtausten tihenemistä tai uudentyyppisiä epilepsia-kohtauksia.

Kuten muitakin epilepsialääkkeitä käytettäessä, yritykset siirtyä gabapentiini-monoterapiaan lopettamalla muut samanaikaiset epilepsialääkitykset hoitoon vastaamattomilla potilailla, jotka käyttävät useampaa kuin yhtä epilepsialääkettä, eivät useinkaan onnistu.

Gabapentiiniä ei pidetä tehokkaana ensisijaisesti yleistyvissä epilepsia-kohtauksissa, kuten poissaolo-kohtauksissa, ja joillakin potilailla se voi pahentaa tällaisia epilepsia-kohtauksia. Siksi varovaisuutta on noudatettava gabapentiinin käytössä potilaille, joilla on monimuotoisia epilepsia-kohtauksia, myös poissaolo-kohtauksia.

Gabapentiinihoitoon on liitetty heitehuimausta ja uneliaisuutta, jotka voivat lisätä tapaturmaisia loukkaantumisia (kaatumisia). Myös sekavuutta, tajunnanmenetystä ja henkisen suorituskyvyn heikkenemistä on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Tästä johtuen potilaita tulee neuvoa olemaan varovaisia, kunnes lääkkeen mahdolliset vaikutukset ovat selvillä.

Samanaikainen käyttö opioidien kanssa

Opioidihoitoa samanaikaisesti tarvitsevia potilaita on seurattava tarkoin keskushermoston suppressioon viittaavien merkkien (esim. uneliaisuuden, sedaation ja hengityslaman) varalta. Morfiinia ja gabapentiinia samanaikaisesti tarvitsevilla potilailla voi ilmeta gabapentiinipitoisuuksien nousua. Gabapentiini- tai opioidiannosta on pienennettävä asianmukaisesti (ks. kohta 4.5).

Hengityslama

Gabapentiiniin on liitetty vakavia hengityslamatapauksia. Potilailla, joiden hengitystoiminnot ovat vaikeutuneet tai joilla on hengityselinsairaus, jokin neurologinen sairaus tai munuaisten vajaatoiminta tai jotka käyttävät samanaikaisesti keskushermostoon vaikuttavia masennuslääkkeitä, sekä vanhuksilla voi olla muita suurempi riski saada tämä vakava haittavaikutus. Annoksen muuttaminen voi olla näillä potilailla tarpeen.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Gabapentiiniä ei ole tutkittu järjestelmällisesti vähintään 65-vuotiailla potilailla. Neuropaattista kipua koskeneessa kaksoissokkotutkimuksessa vähintään 65-vuotiailla potilailla ilmeni uneliaisuutta, ääreisturvotusta ja voimattomuutta prosentuaalisesti jonkin verran enemmän kuin nuoremmilla potilailla. Näitä löydöksiä lukuun ottamatta kliiniset tutkimukset tässä ikäryhmässä eivät kuitenkaan viittaa siihen, että gabapentiinin haittavaikutusprofiili olisi iäkkäillä erilainen kuin nuoremmilla potilailla havaittu.

Pediatriset potilaat

Pitkäkestoinen (yli 36 viikon) gabapentiinihoidon vaikutuksia lasten ja nuorten oppimiseen, älylliseen toimintaan ja kehitykseen ei ole tutkittu riittävästi. Pitkäaikaishoidon hyötyjä on siis punnittava tällaisesta hoidosta mahdollisesti koituvia riskejä vasten.

Lääkkeen väärinkäyttö ja lääkeriippuvuus

Markkinoille tulon jälkeiset tiedot sisältävät ilmoituksia väärinkäyttö- ja riippuvuustapauksista. Potilaat on arvioitava huolellisesti aiemman lääkkeiden väärinkäytön varalta, ja heitä on seurattava mahdollisten gabapentiinin väärinkäytöstä kertovien merkkien varalta. Merkkejä ovat esimerkiksi lääkehakuinen käytös, annoksen suurentuminen ja lääketoleranssin kehittyminen.

Laboratoriotutkimukset

Virtsasta tehtävä kokonaisproteiinin semikvantitatiivinen liuskatesti voi antaa väärän positiivisen tuloksen. Tämän vuoksi suositellaan liuskatestin positiivisen tuloksen varmistamista johonkin toiseen analyysiperiaatteeseen perustuvalla menetelmällä (esim. biureettireaktio, turbidometria tai värjäys) tai tällaisten vaihtoehtoisten menetelmien käyttämistä heti alusta alkaen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Gabapentiinin ja opioidien käyttöön liittyviä hengityslama- ja/tai sedaatiotapauksia on ilmoitettu spontaaneissa- ja kirjallisuusraporteissa. Joidenkin raporttien kirjoittajat pitivät tätä erityisen huolestuttavana käytettäessä gabapentiinin ja opioidien yhdistelmää, etenkin jos potilaat olivat iäkkäitä.

Tutkimuksessa, jossa 12 terveelle tutkimushenkilölle annettiin 60 mg morfiinia depotkapseleina 2 tuntia ennen 600 mg:n gabapentiinikapselia, gabapentiinin keskimääräinen AUC-arvo suureni 44 % verrattuna ilman morfiinia annettuun gabapentiiniin. Siksi samanaikaisesti opioidihoitoa tarvitsevia potilaita on seurattava tarkoin keskushermoston suppressioon viittaavien merkkien (esim. uneliaisuuden, sedaation ja hengityslaman) varalta, ja gabapentiini- tai opioidiannosta on pienennettävä asianmukaisesti

Gabapentiinin ja fenobarbitaalin, fenytoiinin, valproaattihapon tai karbamatsepiinin välillä ei ole havaittu yhteisvaikutuksia.

Gabapentiinin vakaan tilan farmakokinetiikka on samankaltainen terveillä tutkimushenkilöillä ja edellä mainittuja epilepsialääkkeitä saavilla epilepsiaa sairastavilla potilailla.

Samanaikainen gabapentiinin ja suun kautta otettavien noretindronia ja/tai etinyyliestradiolia sisältävien ehkäisytablettien anto ei vaikuta kummankaan aineosan vakaan tilan farmakokinetiikkaan.

Samanaikainen gabapentiinin ja alumiinia ja magnesiumia sisältävien antasidien nauttiminen pienentää gabapentiinin biologista hyötyosuutta jopa 24 %. Gabapentiini suositellaan otettavaksi aikaisintaan kaksi tuntia antasidin jälkeen.

Probenesidi ei vaikuta gabapentiinin erittymiseen munuaisteitse.

Samanaikainen gabapentiinin ja simetidiinin anto vähentää hieman gabapentiinin erittymistä munuaisteitse, mutta tällä ei odoteta olevan kliinistä merkitystä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Epilepsiaan ja epilepsialääkevalmisteisiin liittyvä yleinen riski

Raskauden aikana käytetty epilepsialääke 2–3-kertaistaa lapsen synnynnäisten epämuodostumien riskin. Useimmiten ilmoitetut synnynnäiset epämuodostumat ovat huulihalkio, kardiovaskulaariset epämuodostumat ja hermostoputken defektit.

Synnynnäisten epämuodostumien riski saattaa olla suurempi useita eri epilepsialääkkeitä sisältävässä hoidossa kuin monoterapiassa; siksi on tärkeää käyttää monoterapiaa, aina kun se on mahdollista. Naispotilas, joka todennäköisesti tulee raskaaksi tai on hedelmällisessä iässä, tarvitsee erikoislääkärin neuvontaa. Raskautta suunnittelevan naispotilaan epilepsiahoidon tarve on uudelleenarvioitava. Epilepsialääkitystä ei saa lopettaa yhtäkkiä, koska tämä voi johtaa epilepsiakohtauksiin, joilla voi olla vakavia seurauksia sekä äidille että lapselle. Epilepsiaa sairastavien äitien lapsilla on joissakin harvinaisissa tapauksissa havaittu kehitysviiveitä. On mahdotonta sanoa, johtuuko kehitysviive perinnöllisistä tekijöistä, sosiaalisista tekijöistä, äidin epilepsiasta vai epilepsiahoidosta.

Gabapentiiniin liittyvä riski

Gabapentiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa.

Eläintutkimuksissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Gabapentiiniä saa käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty äidille on selvästi suurempi kuin mahdollinen riski sikiölle.

Varmaa johtopäätöstä siitä, suurentaako raskauden aikana otettu gabapentiini synnynnäisten epämuodostumien riskiä, ei voida tehdä epilepsian oman luonteen vuoksi ja koska kaikissa ilmoitetuissa raskauksissa äiti on käyttänyt myös muita epilepsiavalmisteita.

Imetys

Gabapentiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Varovaisuutta on noudatettava gabapentiinin käytössä imettävälle äidille, koska vaikutusta rintaruokittuun lapseen ei tunneta. Gabapentiiniä saa käyttää imettäville äideille vain, jos hyödyt ovat selkeästi suuremmat kuin riskit.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Gabapentiinillä voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Gabapentiini vaikuttaa keskushermostoon ja voi aiheuttaa tokkuraisuutta, heitehuimausta tai muita samantyyppisiä oireita. Vaikka tällaiset oireet olisivat vain lieviä tai keskivaikeita, ne voivat olla

vaarallisia potilaalle, joka ajaa autoa tai käyttää koneita. Tämä pitää erityisesti paikkansa hoidon aloittamisen yhteydessä ja annoksen suurentamisen jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä epilepsiaa (lisälääkehoito ja monoterapia) ja neuropaattista kipua koskeneissa tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on ryhmitelty seuraavassa elinjärjestelmittäin ja yleisyysluokittain (hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$)). Haittavaikutukset, joiden yleisyysluokka kliinisissä tutkimuksissa vaihteli, on ilmoitettu suurimman esiintymistiheyden mukaan.

Myyntiluvan saamisen jälkeen ilmoitetut muut reaktiot on merkitty taulukkoon esiintymistiheydelään tuntemattomina (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) ja kursivoituina.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot	
Hyvin yleinen	Virusinfektio
Yleinen	Keuhkokuume, hengitystieinfektio, virtsatieinfektio, infektio, välikorvatulehdus
Veri ja imukudos	
Yleinen	Leukopenia
Tuntematon	<i>Trombosytopenia</i>
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen	Allergiset reaktiot (esim. nokkosihottuma)
Tuntematon	<i>Yliherkkyysoireyhtymä, vaihtelevasti ilmenevä systeeminen reaktio, johon voi liittyä kuumetta, ihottumaa, maksatulehdus, lymfadenopatia, eosinofilia ja joskus muita merkkejä tai oireita, anafylaksia</i>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen
Melko harvinainen	Hyperglykemia (ilmenee yleisimmin diabetesta sairastavilla potilailla)
Harvinainen	Hypoglykemia (ilmenee yleisimmin diabetesta sairastavilla potilailla)
Tuntematon	<i>Hyponatremia</i>
Psykykkiset haitat	
Yleinen	Vihamielisyys, sekavuus ja tunne-elämän epävakaus, masennus, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, ajattelun poikkeavuudet
Melko harvinainen	Agitaatio
Tuntematon	<i>Aistiharhat</i>
Hermosto	
Hyvin yleinen	Uneliaisuus, heitehuimaus, ataksia
Yleinen	Kouristukset, hyperkinesia, dysartria, muistinmenetys, vapina, unettomuus, päänsärky, tuntohäiriöt kuten parestesia, hypestesia, koordinaatiovaikeudet, silmävärve, refleksien voimistuminen, heikkeneminen tai puuttuminen
Melko harvinainen	Hypokinesia, henkisen suorituskyvyn heikkeneminen
Harvinainen	Tajunnanmenetys
Tuntematon	<i>Muut liikehäiriöt (esim. koreoatetoosi, dyskinesia, dystonia)</i>
Silmät	
Yleinen	Näkökyvyn häiriöt kuten heikkonäköisyys, kaksoiskuvat
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen	Kiertohuimaus
Tuntematon	<i>Korvien soiminen</i>
Sydän	

Melko harvinainen	Sydämentykytys
Verisuonisto	
Yleinen	Kohonnut verenpaine, vasodilataatio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen	Hengenahdistus, keuhkoputkitulehdus, nielutulehdus, yskä, nuha
Harvinainen	Hengityslama
Ruuansulatuselimistö	
Yleinen	Oksentelu, pahoinvointi, hammaspoikkeavuudet, ientulehdus, ripuli, vatsakipu, ruoansulatushäiriöt, ummetus, suun tai kurkun kuivuminen, ilmavaivat
Tuntematon	<i>Haimatulehdus</i>
Maksa ja sappi	
Tuntematon	<i>Maksatulehdus, keltaisuus</i>
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen	Kasvoturvotus, purppura, jota kuvataan useimmiten fyysisestä traumasta johtuvaksi mustelmoinniksi, ihottuma, kutina, akne
Tuntematon	<i>Stevens–Johnsonin oireyhtymä, angioedeema, erythema multiforme, hiustenlähtö, iho- ja systeemioireinen lääkeainereaktio (DRESS)</i> (ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen	Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu, lihasten nykiminen
Tuntematon	<i>Rabdomyolyyysi, myoklonus</i>
Munuaiset ja virtsatiet	
Tuntematon	<i>Akuutti munuaisten vajaatoiminta, virtsan pidätyskyvyttömyys</i>
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen	Impotenssi
Tuntematon	<i>Rintojen hypertrofia, gynekomastia, seksuaaliset toimintahäiriöt, (mukaan lukien libidon muutokset, ejakulaatiohäiriöt ja anorgasmia)</i>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Väsymys, kuume
Yleinen	Ääreisturvotus, epänormaali kävely, voimattomuus, kipu, sairaudentunne, vilustumisenkaltaiset oireet
Melko harvinaiset	Yleistynyt turvotus
Tuntematon	<i>Vieroitusoireet (lähinnä ahdistuneisuus, unettomuus, pahoinvointi, kivut, hikoilu), rintakipu. Selittämättömiä äkkikuolemia on ilmoitettu tapauksissa, joissa syy-yhteyttä gabapentiinihoitoon ei ole vahvistettu.</i>
Tutkimukset	
Yleinen	Valkosolujen väheneminen, painonnousu
Melko harvinainen	Maksan toimintakokeiden (ASAT, ALAT, bilirubiini) arvojen suureneminen
Tuntematon	<i>Veren kreatiinifosfokinaasiarvojen suureneminen</i>
Vammat ja myrkytykset	
Yleinen	Tapaturma, murtuma, hankauma
Melko harvinainen	Kaatuminen

Gabapentiinihoitoa saaneilla on ilmoitettu akuuttia haimatulehdusta. Syy-yhteys gabapentiiniin on epäselvä (ks. 4.4).

Loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnan takia hemodialyysihoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu myopatiaa ja suurentuneita kreatiiniinisaipitoisuuksia.

Hengitystieinfektioita, välikorvatulehdusta, kouristuksia ja bronkiittia ilmoitettiin vain lapsille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Lisäksi lapsille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin yleisesti aggressiivista käyttäytymistä ja hyperkinesiaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri. PL 55. FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Henkeä uhkaavaa akuuttia toksisuutta ei ole havaittu edes 49 gramman gabapentiinin yliannoksilla. Yliannostuksen oireita ovat olleet heitehuimaus, kaksoiskuvat, puheen sammallus, tokkuraisuus, tajunnanmenetys, letargia ja lievä ripuli. Kaikki potilaat toipuivat täysin elintoimintoja tukevalla hoidolla. Suurten gabapentiiniannosten imeytyminen on hidastunut, mikä saattaa rajoittaa gabapentiinin imeytymistä yliannostushetkellä ja siten vähentää yliannostuksen aiheuttamaa toksisuutta.

Liian suuret gabapentiiniannokset, erityisesti yhdessä muiden keskushermoston toimintaa vaimentavien lääkitysten kanssa, voivat johtaa tajuttomuuteen.

Vaikka gabapentiini voidaan poistaa elimistöstä hemodialysilla, aiempien kokemusten perusteella se ei tavallisesti ole tarpeen. Hemodialyysi voi kuitenkin olla aiheellinen, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Vaikka hiirille ja rotille on annettu suun kautta jopa 8000 mg/kg gabapentiiniä, letaalia annosta ei ole pystytty määrittämään. Eläimillä todettuja akuutin toksisuuden merkkejä olivat ataksia, hengityksen vaikeutuminen, ptoosi, hypoaktiivisuus tai eksitaatio.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttiset ryhmät: muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX12

Vaikutusmekanismi

Gabapentiini kulkeutuu helposti aivoihin ja estää epilepsiakohtauksia useassa epilepsian eläinmallissa. Gabapentiinillä ei ole affiniteettiä GABAA- eikä GABAB-reseptoreihin, eikä se myöskään muuta GABAn metaboliaa. Se ei sitoudu aivojen muihin välittäjäaineireseptoreihin, eikä se ole vuorovaikutuksessa natriumkanavien kanssa. Gabapentiini sitoutuu voimakkaasti jänniteherkkien kalsiumkanavien $\alpha 2\delta$ (alfa2- delta) -alaysikköön. On ehdotettu, että gabapentiinin eläinten epilepsiakohtauksia estävä vaikutus saattaa perustua sen sitoutumiseen $\alpha 2\delta$ -alaysikköön. Laaja-alainen seulonta ei viittaa muihin vaikutuskohteisiin kuin $\alpha 2\delta$.

Useista prekliinisistä malleista saatu tieto osoittaa, että gabapentiinin farmakologinen vaikutus saattaa perustua sen sitoutumiseen $\alpha 2\delta$:aan, jolloin eksitatoristen välittäjäaineiden vapautuminen vähenee keskushermoston joillakin alueilla. Tämä aktiveetti saattaa olla gabapentiinin epilepsikohtauksia estävän toiminnan taustalla. Ihmisellä näiden gabapentiinin vaikutusten merkitys antikonvulsivisten vaikutusten kannalta on vahvistamatta.

Gabapentiinin teho on osoitettu myös useissa prekliinisissä kivun eläinmalleissa. On ehdotettu, että gabapentiinin sitoutuminen $\alpha 2\delta$ -alaysikköön johtaa useisiin eri vaikutuksiin, jotka voivat olla vastuussa analgeettisesta vaikutuksesta eläinmalleissa. Gabapentiinin analgeettiset vaikutukset voivat esiintyä selkäytimessä sekä korkeammassa aivokeskuksissa laskevien inhibitoristen kipuratojen kanssa.

tapahtuvien interaktioiden ansiosta. Näiden prekliinisten ominaisuuksien merkitystä kliinisen vaikutuksen kannalta ihmisellä ei tunneta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliininen lisälääketutkimus 3-12-vuotiailla lapsilla, joilla oli paikallisalkuisia epilepsia-kohtauksia: lumelääkkeeseen verrattuna gabapentiini lisäsi lukumääräisesti mutta ei tilastollisesti merkittävästi niiden potilaiden määrää, joilla saavutettiin vähintään 50-prosenttinen vaste. Ikäryhmittäin tehdyssä hoitovasteen post hoc -lisäanalyysissä iällä ei todettu tilastollisesti merkittävää vaikutusta sen paremmin jatkuvana kuin kaksiarvoisenakaan muuttujana (ikäryhmät 3–5 ja 6–12 vuotta). Tämän post hoc -lisäanalyysin tulosten yhteenveto on esitetty seuraavassa taulukossa:

Vaste (≥ 50 % parempi) hoito- ja ikäryhmittäin MITT*populaatiossa			
Ikäryhmä	Lumelääke	Gabapentiini	p-arvo
< 6 vuotta	4/21 (19,0 %)	4/17 (23,5 %)	0,7362
6–12 vuotta	17/99 (17,2 %)	20/96 (20,8 %)	0,5144

* Modifioituun intention-to-treat-populaatioon kuuluivat määritelmän mukaan kaikki tutkimuslääkitykseen satunnaistetut potilaat, joilla oli saatavilla arviointikelpoiset kohtauspäiväkirjat 28 päivän ajalta sekä lähtötilanteesta että kaksoissokkivaiheesta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun gabapentiini otetaan suun kautta, plasman huippupitoisuudet saavutetaan 2–3 tunnin kuluessa. Gabapentiinin biologinen hyötyosuus (imeytynyt annosfraktio) pienenee yleensä annoksen suureudessa. 300 mg:n kapselin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60 %. Samanaikainen ruuan, myös runsaasti rasvaa sisältävän ruuan, nauttiminen ei vaikuta kliinisesti merkittävästi gabapentiinin farmakokinetiikkaan.

Toistuva annostelu ei vaikuta gabapentiinin farmakokinetiikkaan. Kliinisissä tutkimuksissa plasman gabapentiinipitoisuudet olivat yleensä 2–20 mikrog/ml, mutta valmisteen turvallisuutta tai tehoa ei voitu ennustaa niiden perusteella. Farmakokineettiset parametrit on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3

Yhteenveto gabapentiinin keskimääräisistä (% CV) vakaan tilan farmakokineettisistä parametreista 8 tunnin välein tapahtuvassa hoidossa

Farmako- kineettinen parametri	300 mg (n = 7)		400 mg (n = 14)		800 mg (n = 14)	
	Keski- arvo	% CV	Keski- arvo	% CV	Keski- arvo	% CV
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t_{\max} (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
$T_{1/2}$ (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0–8) (mikrog•h/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae % (%)	Ei saa- tavilla	Ei saa- tavilla	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{\max} = Enimmäispitoisuus plasmassa vakaassa tilassa

t_{\max} = C_{\max} :n saavuttamiseen kuluva aika

$T_{1/2}$ = Eliminaation puoliintumisaika
AUC(0–8) = Vakaan tilan pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala plasmassa annoksen antamisesta 0–8 tuntiin asti annoksen jälkeen
Ae % = Virtsaan muuttumattomassa muodossa erittynyt annos prosentteina annoksen antamisesta 0–8 tuntiin asti annoksen jälkeen

Jakautuminen

Gabapentiini ei sitoudu plasman proteiineihin, ja sen jakautumistilavuus on 57,7 litraa. Gabapentiinin pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on epilepsiaa sairastavilla noin 20 % vastaavista vakaan tilan pienimmistä pitoisuuksista plasmassa. Gabapentiini kulkeutuu imettävän naisen rintamaitoon.

Biotransformaatio

Gabapentiinin metaboliasta ihmisessä ei ole näyttöä. Gabapentiini ei indusoi maksassa lääkemetaaboliasta vastaavia mixed-function oksidaasientsyymejä.

Eliminaatio

Gabapentiini eliminoituu muuttumattomana ainoastaan munuaisten kautta. Gabapentiinin eliminaation puoliintumisaika on annoksesta riippumaton ja keskimäärin 5–7 tuntia.

Plasman gabapentiinipuhdistuma on pienentynyt iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Gabapentiinin eliminaationopeuden vakio, plasmapuhdistuma ja munuaispuhdistuma ovat suoraan verrannollisia kreatiniinipuhdistumaan.

Gabapentiini voidaan poistaa plasmasta hemodialysillä. Annostuksen muuttamista suositellaan, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt tai hän saa hemodialyysihoitoa (ks. 4.2).

Gabapentiinin farmakokinetiikkaa lapsilla on selvitetty 50 terveellä tutkimushenkilöllä, joiden ikä vaihteli 1 kuukaudesta 12 vuoteen. Plasman gabapentiinipitoisuudet ovat yli 5-vuotiailla lapsilla yleensä samansuuruisia kuin mg/kg-pohjalta hoidetuilla aikuisilla.

Farmakokineettisessä tutkimuksessa 24 terveellä 1–48 kuukauden ikäisellä lapsella havaittiin noin 30 % pienempi altistus (AUC), matalampi C_{max} ja suurempi puhdistuma potilaan painokiloa kohti verrattuna yli 5-vuotiaiden saatavilla oleviin tietoihin.

Lineaarisuus/Epälineaarisuus

Gabapentiinin biologinen hyötyosuus (imeytynyt annosfraktio) pienenee annoksen suuressa, mikä aiheuttaa epälineaarisuutta farmakokineettisissä parametreissa, myös biologisen hyötyosuuden parametrissa (F), esim. Ae %, CL/F, Vd/F. Eliminaatiovaiheen farmakokinetiikka (farmakokineettiset parametrit, joihin F ei sisälly, kuten CL_r ja T_{1/2}) on lineaarinen. Plasman gabapentiinipitoisuudet vakaassa tilassa ovat ennustettavissa kerta-annokseen perustuvista tutkimustuloksista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Gabapentiiniä annettiin ruokaan sekoitettuna hiirille annoksina 200, 600 ja 2000 mg/kg/vrk ja rotille annoksina 250, 1000 ja 2000 mg/kg/vrk kahden vuoden ajan. Vain suurimman annoksen saaneilla urosrotilla havaittiin haiman asinoosisolukasvainten ilmaantuvuuden tilastollisesti merkitsevää lisääntymistä. Rotilla (annos 2000 mg/kg/vrk) mitatut gabapentiinin enimmäispitoisuudet plasmassa olivat 10 kertaa suurempia kuin pitoisuudet, joita ihmisellä on mitattu annoksella 3600 mg/vrk. Urosrotilla todetut haiman asinoosisolukasvaimet olivat maligniteetiltaan matala-asteisia, eivät vaikuttaneet eloonjääneisyyteen, eivät metastasoineet eivätkä invasoituneet ympäröivään kudokseen.

Kasvaimet olivat samankaltaisia kuin samanaikaisen vertailuryhmän rotilla. Näiden urosrotilla esiintyneiden haiman asinoosisolukasvainten merkitys suhteessa ihmisen karsinogeenisuusriskiin on epäselvä.

Mutageenisuus

Gabapentiini ei ole osoitettu olevan geenitoksinen. Se ei ollut mutageeninen bakteeri- ja nisäkässoluilla tehdyissä in vitro -vakiokokeissa. Gabapentiini ei aiheuttanut kromosomirakenteen poikkeavuuksia nisäkässoluissa in vitro tai in vivo eikä myöskään mikrotumamuodostusta hamstereiden luuytimessä.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Rotilla ei havaittu hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen kohdistuvia haittavaikutuksia, kun annos oli enintään 2000 mg/kg (noin viisi kertaa suurempi kuin ihon pinta-alan mg/m²-pohjalta laskettu ihmisen enimmäisvuorokausiannos).

Teratogeenisuus

Verrokkeihin verrattuna gabapentiini ei lisännyt epämuodostumien ilmaantuvuutta poikasilla, joiden emoille tiineyden aikana annetut gabapentiiniannokset olivat enintään 50 (hiiri), 30 (rotta) ja 25 (kaniini) kertaa suurempia kuin ihmisen 3600 mg:n vuorokausiannos (4, 5 ja 8 kertaa suurempia kuin mg/m²-pohjalta laskettu ihmisen vuorokausiannos).

Gabapentiini hidasti jyrssiöiden kallon, selkärangan ja etu- ja takaraajojen luutumista, mikä viittaa sikiön kasvun viivästymiseen. Tällaisia vaikutuksia ilmeni, kun tiineet hiiret saivat 1000 tai 3000 mg/kg/vrk annoksia suun kautta organogeneesin aikana ja rotat 500, 1000 tai 2000 mg/kg annoksia ennen parittelua, parittelukauden aikana ja koko tiineyden ajan. Nämä annokset ovat noin 1–5 kertaa suurempia kuin ihmiselle mg/m²-pohjalta laskettu 3600 mg:n vuorokausiannos.

Tiineillä hiirillä ei havaittu mitään vaikutuksia annoksella 500 mg/kg/vrk (noin ½ ihmiselle mg/m²-pohjalta lasketusta 3600 mg:n vuorokausiannoksesta).

Rotilla havaittiin virtsanjohtimen nestelaajentuman ja/tai vesimunuaisen ilmaantuvuuden lisääntymistä hedelmällisyyttä ja yleistä lisääntymiskykyä selvittäneessä tutkimuksessa annoksella 2000 mg/kg/vrk; teratologisessa tutkimuksessa annoksella 1500 mg/kg/vrk ja peri- ja postnataalisessa tutkimuksessa annoksilla 500, 1000 ja 2000 mg/kg/vrk. Näiden löydösten merkitystä ei tunneta, mutta niihin on yhdistetty kehityksen viivästyminen. Tällaiset annokset ovat myös noin 1–5 kertaa suurempia kuin ihmiselle mg/m²-pohjalta laskettu 3600 mg:n vuorokausiannos.

Kaniineilla tehdyssä teratologisessa tutkimuksessa sikiömenetysten ilmaantuvuus implantaation jälkeen lisääntyi, kun kaniiniemoille organogeneesin aikana annettu vuorokausiannos oli 60, 300 ja 1500 mg/kg. Nämä annokset ovat noin 1/4–8 kertaa suurempia kuin ihmiselle mg/m²-pohjalta laskettu 3600 mg:n vuorokausiannos.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Esigelatinoitu maissitärkkelys

Maissitärkkelys

Talkki

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Kapselin kuori:

Liivate

Natriumlauryylisulfaatti

300 mg kovat kapselit sisältävät myös seuraavia aineita:

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

400 mg kovat kapselit sisältävät myös seuraavia aineita:

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Läpipainopakkaukset: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Tablettipurkit: Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PVDC//Al-läpipainopakkaus.

HDPE-tablettipurkki, jossa polypropyleeninen turvasuljin.

Pakkauskoot

300 mg kovat kapselit:

Läpipainopakkaus: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 tai 500 kovaa kapselia

Tablettipurkki: 50 tai 100 kovaa kapselia

400 mg kovat kapselit:

Läpipainopakkaus: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 tai 500 kovaa kapselia

Tablettipurkki: 50 tai 100 kovaa kapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

300 mg: 21967

400 mg: 21968

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.06.2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.04.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.08.2017